

Attorney Docket: 148/50932  
PATENT



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: IRIS ZIEGLER ET AL  
Serial No.: PCT/EP00/07525  
Filed: February 28, 2002  
Title: ORAL PHARMACEUTICAL FORMS OF ADMINISTRATION  
WITH A DELAYED ACTION

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

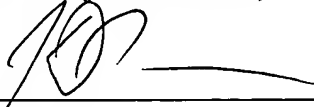
Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 199 40 944.7,  
filed in Federal Republic of Germany on August 31, 1999, is hereby requested and  
the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original  
foreign application.

Respectfully submitted,

February 28, 2002

  
\_\_\_\_\_  
J. D. Evans  
Registration No. 26,269  
Kening Li, Ph.D.  
Registration No. 44,872

CROWELL & MORING, LLP  
Intellectual Property Group  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844  
JDE:KL:ast:tlm  
(CAM#: 29310.088)



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 199 40 944.7

**Anmeldetag:** 31. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungs-  
form

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Januar 2002  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Nietiedt

### **Retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen**

Die vorliegende Erfindung betrifft zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml vorliegt sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Die Applikation pharmakologischer Wirkstoffe in Form retardierter Zubereitungen stellt für viele dieser Wirkstoffe, insbesondere für analgetische Wirkstoffe, eine Therapieverbesserung dar. Die Retardierung ermöglicht es, auch für pharmakologische Wirkstoffe mit einer relativ kurzen Halbwertszeit im Organismus, eine Zubereitung mit lang anhaltender Wirkung zur Verfügung zu stellen und durch gleichmäßigere Blutspiegel außerdem Nebenwirkungen zu vermeiden und die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten zu verbessern.

Die Retardierung pharmakologischer Wirkstoffe kann z.B. durch das Einbetten der Wirkstoffe in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen von retardierenden Filmüberzügen erreicht werden.

Die Retardierung von sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen, wie z.B. Tramadolhydrochlorid, einem Analgetikum zur Bekämpfung starker bis sehr starker Schmerzen, mit Hilfe von Filmüberzügen ist oft aufwendig, da Filmüberzüge für solche Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen oder sich die Permeabilität dieser Filmüberzüge während der Lagerung ändert (P.B. O'Donnell, J.W. McGinity, "Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms", Drugs and the Pharmaceutical Science Vol. 79, ed. J.W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong 1997).

Die Herstellung von Zubereitungen mit retardierenden Filmüberzügen, die aus wäßriger Dispersion aufgebracht werden, erfordert daher aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen oder zeitintensive Tempervverfahren, wie sie in der US-PS-5,645,858 bzw. in den US-PS 5,580,578, US-PS 5,681,585, US-PS-5,472,712 und in K. Bauer, "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B. Sutter, Dissertation, Universität Düsseldorf, 1987 oder in F.N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990 beschrieben sind.

Die Retardierung pharmazeutischer Wirkstoffe kann auch über die Verminderung ihrer Löslichkeit, z.B. durch die Ausbildung schwer löslicher Salze erfolgen (H. Sucker, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991). Der Einsatz solcher schwerlöslichen Salze in Darreichungsformen erfordert jedoch zum Teil sehr aufwendige Herstellungsverfahren für diese Salze.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Bereitstellung zumindest teilweise retardierter, oraler, pharmazeutischer Darreichungsformen gelöst wird, deren Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml vorliegt.

Vorzugsweise beträgt die Wasserlöslichkeit der in situ gebildeten Verbindung  $\leq 20$  mg/ml, besonders bevorzugt  $\leq 5$  mg/ml.

Zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung wird der Wirkstoff Tramadol bevorzugt als wasserlösliches Salz, besonders bevorzugt als

Tramadolhydrochlorid, mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz eines weiteren aciden pharmazeutischen Wirkstoffes oder Hilfsstoffes umgesetzt, der mit Tramadol eine Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml, bevorzugt  $\leq 20$  mg/ml und besonders bevorzugt  $\leq 5$  mg/ml bildet. Diese Verbindungen werden als in Wasser schwer lösliche Verbindungen klassifiziert.

In situ Bildung im Sinne der Erfindung bedeutet, daß das Tramadol, vorzugsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, mit einem aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweiligen wasserlöslichen Salzen gemischt, angefeuchtet, gegebenenfalls extrudiert oder unter sonstigem Energieeintrag formuliert wird.

Als wasserlösliches Salz des aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoffes und/oder biologisch verträglichen Hilfsstoffes zur Herstellung der in situ gebildeten Tramadol-Verbindung wird vorzugsweise das Natriumsalz von Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, der Acetylsalicylsäure, der Salicylsäure, der Benzoesäure, oder des Saccharins, Cyclamats oder Acesulfams eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen können die Tramadolkomponente und den weiteren pharmazeutischen Wirk- und/oder Hilfsstoff in beliebigen molaren Verhältnissen enthalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen liegt die Tramadolkomponente im Überschuß vor und wird deshalb daraus mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten freigesetzt. Dies bedeutet, daß neben der retardierten Freisetzung des Tramadols ein Teil des Wirkstoffes schnell als Initialdosis freigesetzt wird.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen liegen die Tramadolkomponente und der acide, weitere pharmazeutische Wirkstoff oder Hilfsstoff in äquimolaren Mengen als in situ gebildete, schwer lösliche Verbindung vor. Damit ist erreicht, daß die beiden Wirkstoffe bzw. Wirkstoff/Hilfsstoff mit derselben Geschwindigkeit retardiert freigesetzt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium in situ zu einer sehr schwer löslichen Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit von  $\leq 0,3$  mg/ml umgesetzt worden. Vorzugsweise beträgt das Mengenverhältnis von Tramadolhydrochlorid zu Diclofenac Na in solchen erfindungsgemäßen Darreichungsformen 0,5:1 bis 4:1, besonders bevorzugt 1:1 bis 2:1. Vorzugsweise wird Tramadol im Überschuß zur in situ Umsetzung mit Diclofenac eingesetzt, so daß solche Darreichungsformen eine schnell freisetzende Initialdosis von Tramadol und eine retardierte Freisetzung von Tramadol und Diclofenac mit derselben Geschwindigkeit besitzen. Durch die Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff als Initialdosis läßt sich eine schnelle Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung der Wirkstoffe aus der retardierten Form ermöglicht dann die Aufrechterhaltung der analgetischen Wirkung über längere Zeit.

Ebenso bevorzugte retardierte erfindungsgemäße Darreichungsformen enthalten die in situ gebildete Verbindung der Wirkstoffe Tramadol und Diclofenac aus äquimolaren Mengen, so daß die Gesamtmenge des jeweiligen Wirkstoffes retardiert mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt wird.

Die erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen liegen vorzugsweise

multipartikulär, besonders bevorzugt als Granulat, Mikropartikel, Mikrotabletten oder Pellets, ganz besonders bevorzugt als Pellets, und gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt, formuliert vor. Die Pellets sind bevorzugt durch Extrusion und Spheronisation hergestellte Pellets, die vorzugsweise einen Durchmesser von 0,1 bis 3 mm aufweisen. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können auch als Dragees oder Tabletten, vorzugsweise schnell zerfallende Tabletten, formuliert vorliegen. Die Tabletten können aus Pellets verpreßte Tabletten sein, die besonders bevorzugt schnell zerfallen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist, daß eine Retardierung des Tramadols durch die Bildung einer Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml mit weiteren Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges erreicht wird.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen weisen vorzugsweise wenigstens einen magensaftresistenten Überzug auf, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug wird erreicht, daß sie den Magentrakt unaufgelöst passieren und der/die Wirkstoff(e) und/oder Hilfsstoff(e) erst im Darmtrakt zur kontrollierten Freisetzung gelangt/gelangen. Der magensaftresistente Überzug kann aus wäßriger Lösung oder Dispersion und/oder aus organischer Lösung aufgebracht werden. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7 auf.

Der magensaftresistente Überzug besteht vorzugsweise aus Schellack, Polymethacrylsäureethylacrylat- oder Polymethacrylsäuremethylacrylatmethylmethacrylat Copolymer Polymethacrylsäuremethylmethacrylat Copolymeren, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat,

Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Celluloseacetattrimellitat.

Eine über die durch die in-situ Bildung der Verbindung erreichte Retardierung hinausgehende Retardierung und somit auch eine weitere Modifizierung der Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe kann nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Vorzugsweise kann eine weitere Retardierung mit Hilfe von retardierenden Überzügen erreicht werden. Geeignete, retardierende Überzüge umfassen wasserunlösliche Wachse oder Polymere, wie z.B. Acrylharze, vorzugsweise Poly(meth)acrylate, oder wasserunlösliche Cellulosen, vorzugsweise Ethylcellulose. Diese Materialien sind aus dem Stande der Technik, z.B. Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1988, Seite 69 ff., bekannt, der hiermit als Referenz eingeführt wird und somit als Teil der Offenbarung gilt.

Neben den wasserunlöslichen Polymeren können zur Einstellung der Freisetzungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe die Retardüberzüge gegebenenfalls auch nicht retardierende, vorzugsweise wasserlösliche Polymere in Mengen bis zu 30 Gew.%, wie Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, und/oder hydrophile Porenbildner, wie Saccharose, Natriumchlorid oder Mannitol und/oder die bekannten Weichmacher enthalten.

Ebenfalls bevorzugt können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur weiteren Retardierung die schwer lösliche Tramadolverbindung auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, enthalten.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophobe Polymere, Wachse, Fette, langkettigen Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechenden Ester oder Ether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von  $C_{12}$ - $C_{30}$ -Fettsäuren und/oder  $C_{12}$ - $C_{30}$ -Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen. Bevorzugt wird die Freisetzung der Wirkstoffe so einzustellen sein, daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen höchstens zweimal, besonders bevorzugt nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Dem Fachmann ist aufgrund der Wirkung der Analgetika bekannt, in welchen Dosierungen diese einzusetzen sind, damit die gewünschte Wirkung erreicht wird.

Eine weitere Möglichkeit, die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zu modifizieren, ist durch die Variation der Größe ihrer Oberfläche und/oder durch den Einsatz hydrophiler Hilfsstoffe möglich. Eine Vergrößerung der Oberfläche, z.B. durch den Einsatz kleinerer Pellets, bewirkt eine schnellere Freisetzung der Wirkstoffe. Eine Erhöhung der Menge hydrophiler Hilfsstoffe im Pelletkern, wie z.B.

Lactose, führt ebenfalls zu einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes/der Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben bevorzugt eine analgetische Wirkung und/oder eine Wirkung bei Harninkontinenz, besonders bevorzugt eine analgetische Wirkung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen, in denen Tramadol und ein acider, weiterer pharmazeutischer Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweilige wasserlöslichen Salze und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe gemischt, angefeuchtet und unter Energieeintrag formuliert werden.

Die Mischung wird bevorzugt mit wässrigen Medien, besonders bevorzugt mit Wasser oder wässrigen Bindemittellösungen angefeuchtet.

Der Energieeintrag erfolgt vorzugsweise in Form von Druck und/oder Wärme.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Mischung nach dem Anfeuchten gegebenenfalls noch mehrmals granuliert, wenigstens einmal extrudiert und gegebenenfalls endformuliert.

Vorzugsweise wird die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. mehrfach extrudiert und pelletisiert und/oder nach dem Trocknen und ggf.

Abmischen mit weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt. Die Pellets werden vorzugsweise vor dem Verpressen mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden zur Herstellung der in-situ gebildeten Verbindung Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium eingesetzt.

Sofern eine Endformulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen erfolgt, kann diese nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Sofern die erfindungsgemäßen Darreichungsformen Überzüge aufweisen, können diese nach üblichen Verfahren, wie z.B. Dragieren, Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich überraschenderweise dadurch aus, daß die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen durch eine Variation der Freisetzungsbedingungen im üblichen Rahmen, wie zum Beispiel durch die Ionenkonzentration die Puffer, Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen, Einsatz verschiedener Puffertypen und/oder unterschiedlicher mechanischer Belastung nicht beeinflußt wird. Auch nach längerer Lagerung bei erhöhter Temperatur bis 40°C verändern sich die Geschwindigkeiten für die Freisetzung der/des Wirkstoffe(s) aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen nicht.

Diese Freisetzung der Wirkstoffe aus den erfindungsgemäßen, zumindest teilweise retardierten, oralen, pharmazeutischen Darreichungsformen erfolgt nach einer Freisetzungskinetik, die sonst nur durch aufwendige Matrixsysteme erreicht werden kann. Überraschenderweise zeigt sich, daß eine Retardierung der pharmazeutischen Wirkstoffe ohne den Einsatz weiterer Retardierungssysteme möglich ist. Dabei können die Freisetzungsprofile durch Variation der Größe der Arzneiform und die Inkorporation löslicher Hilfsstoffe unter Beibehaltung der gemeinsamen

Freisetzungsgeschwindigkeit für beide Wirkstoffe modelliert werden. Diese Freisetzung beider Wirkstoffe aus den in situ hergestellten schwerlöslichen Tramadol-Diclofenac-Verbindungen erfolgt überraschenderweise trotz ihrer sehr kleinen Partikelgröße von durchschnittlich  $\leq 5 \mu\text{m}$  genau so retardiert wie von separat hergestellten Salzen aus Tramadol und Diclofenac aus identischen Darreichungsformen nur mit wesentlich größere Partikelgrößen von ca. 20 – 100  $\mu\text{m}$ .

Da die Retardierung des Wirkstoffes Tramadol und gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen ohne den Einsatz weiterer Retardierungssysteme erreicht werden kann, lassen sich diese zeitsparender und kostengünstiger produzieren.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele erläutert. Die Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Das Freisetzungsprofil der in den Beispielen hergestellten Präparate wurde wie folgt bestimmt:

Die Zubereitungen wurden entweder in einem Drehkorbchenapparat (Beispiele 1 bis 6) oder in einer Blattrührapparatur (Beispiel 7) gemäß Europäischem Arzneibuch bei einer Temperatur von  $37^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von  $100\text{ min}^{-1}$  bzw.  $50\text{ min}^{-1}$  geprüft. In Beispiel 1 wurde die Zubereitung zehn Stunden, in Beispiel 6 fünf Stunden und in Beispiel 5 vier Stunden in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme (pH 7,2) geprüft. In den Beispielen 2 bis 4 und 7 wurde die Zubereitung zunächst zwei Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft ohne Enzyme (pH 1,2) und anschließend weitere acht Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft ohne Enzyme (pH 7,2) getestet.

Die zum jeweiligen Zeitpunkt freigesetzte Menge der Wirkstoffe wurde durch HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte und Kurven sind die Mittelwerte aus jeweils 3 Proben.

**Beispiele:****Beispiel 1:**

125 g Tramadolhydrochlorid, 125 g Diclofenac-Natrium und 250 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend mit einer zum Anfeuchten ausreichenden Menge Wasser granuliert. Die klebrige, klumpige Granulatmasse wurde anschließend in einem Nica Extruder (Typ E140) mit 1,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert. Während die Extrudatstränge anfänglich noch extrem klebrig waren, erfolgte im Verlauf der Extrusion bereits die Umsetzung zu einem sehr trockenen Extrudat mit unzureichender Plastizität für die anschließende Spheronisation. Das Extrudat wurde erneut angefeuchtet und erneut granuliert. Das resultierende Granulat wurde erneut im Nica Extruder extrudiert und das feuchte Extrudat anschließend mit einem Nica Spheroniser (Typ S450) zu gleichmäßig großen, runden Pellets ausgerundet. Die Pellets wurden im Trockenschrank bei einer Temperatur von ca. 50°C getrocknet und in Siebfraktionen fraktioniert, wobei  $\geq 90\%$  der Pellets innerhalb der gewünschten Siebklasse von 800 - 1250  $\mu\text{m}$  lagen.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadol-HCl	50 mg
Diclofenac-Na	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	100 mg
	<hr/> 200 mg

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in für Tramadol	mg aus 200 mg Pellets für Diclofenac
30	10	7
120	18	15
300	26	24
600	35	33

Beispiel 2:

200 g Tramadolhydrochlorid, 100 g Diclofenac-Natrium, 22 g gepulverte Bernsteinsäure und 332 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Bernsteinsäure, gepulvert	11 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	166 mg
	<hr/> 327 mg

Anschließend wurden 500 g der klassierten Pellets in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit einer wäßrigen Schellacklösung bei einem Gewichtsauflage von 5 Gew.-% Schellack, bezogen auf das Gewicht der Pellets, magensaftresistent überzogen.

Filmüberzug für 500 g Pellets:

wäßrige Schellacklösung ASL 125

(20% Feststoffgehalt, Marchand & Cie)	125 g
Triethylcitrat	1,25 g
Wasser	136,25 g

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg aus 344 mg Pellets	
	für Tramadol	für Diclofenac
120	0	0
240	61	10
480	76	25
600	84	28

Beispiel 3:

1,25 kg Tramadolhydrochlorid, 1,25 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P25) gemischt und granuliert. Die Herstellung der Pellets erfolgte analog zu Beispiel 1 mit nachfolgenden Änderungen. Das klebrige, feuchte Granulat wurde nach der Granulation nicht extrudiert, sondern direkt auf mit Folie verschlossenen Hordenblechen ausgebreitet und für 20 Minuten im Trockenschrank bei 50 bis 70°C erhitzt, wobei Feuchtigkeitsverluste vermieden wurden. Danach wurde das Granulat erneut angefeuchtet und granuliert. Die Extrusion erfolgt im Nica Typ (E140 Extruder) mit 0.8 mm Extrusionseinsatz. Die Spheronisation des Extrudates erfolgte im Nica Spheroniser (Typ S450). Nach der Trocknung der Pellets im Trockenschrank wurden diese klassiert, wobei zwischen  $\geq 90$  % der Pellets in der gewünschten Siebklasse zwischen 0.63 und 1.0 mm lagen

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	75 mg
Lactose Monohydrat	60 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	45 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	45 mg
<hr/>	
	300 mg

5 kg der Pellets wurden dann im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 21 % Gewichtsprozent Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets, aus wässriger Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung überzogen:

Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3500 g
Eudragit NE30D (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polyethylacrylatmethylethylmethacrylat Copolymer)	315 g
Triethylcitrat	175 g
Talkum, mikronisiert	262,5 g
Wasser	3657,5 g

Zusammensetzung der Kapseln:

Jeweils 400 mg der überzogenen Pellets wurden zusammen mit 46 mg Tramadolinitialdosispellets (entsprechend 25 mg Tramadolhydrochlorid, 10,5 mg Avicel PH 105 und 10,5 mg I-HPC LH31) auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine mit 2 Pelletdosierstationen in Hartgelatinekapseln der Größe 0 gefüllt.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg (Dosis 100 mg)	pro Kapsel für Tramadol für Diclofenac (Dosis 75 mg)
30	25	0
120	28	0
240	56	29
480	79	50
600	85	56

Beispiel 4:

1,5 kg Tramadolhydrochlorid, 1,0 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P25) gemischt und granuliert. Die Herstellung der Pellets erfolgte analog zu Beispiel 3 mit nachfolgenden Änderungen. Die Umsetzung des Diclofenac-Natrium mit Tramadolhydrochlorid erfolgte direkt nach der ersten Granulation im Mischer durch Aufheizen des Doppelmantels auf eine Temperatur von 70°C für einen Zeitraum von 30 min, wobei der Rührflügel einige Male kurzzeitig aktiviert wurde. Nach der Umsetzung erfolgte die zweite Granulation direkt ohne Entleerung.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Lactose Monohydrat	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
<hr/>	
	250 mg

5 kg Pellets wurden dann im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 22 Gew.-% Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets, aus wässriger Dispersion mit folgender Zusammensetzung überzogen.

Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3667 g
Triethylcitrat	220 g
Talkum, mikronisiert	550 g
Wasser	4913,5 g

Zusammensetzung der Kapseln:

Jeweils 348 mg der überzogenen Pellets wurden zusammen mit 46 mg Tramadolinitialdosispellets (entsprechend 25 mg Tramadolhydrochlorid, 10,5 mg Avicel PH 105 und 10,5 mg I-HPC LH31) auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine mit 2 Pelletdosierstationen in Hartgelatine kapseln der Größe 0 gefüllt.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in Tramadol (Dosis 100 mg)	mg pro Kapsel für für Diclofenac Dosis 50 mg)
30	27	0
120	32	0
240	78	24
480	94	40
600	99	45

Beispiel 5:

100 g Tramadolhydrochlorid, 69 g Saccharin-Natrium und 169 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Saccharin-Natrium	69 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	169 mg
	<hr/> 338 mg

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in % für Tramadol
30	84
120	100
240	104

Beispiel 6:

100 g Tramadolhydrochlorid, 84 g Naproxen-Natrium und 184 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) wurden in einem Kenwood Chef Mixer 10 Minuten homogen gemischt und anschließend analog Beispiel 1 zu Pellets verarbeitet.

Zusammensetzung der Pellets:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Naproxen-Natrium	84 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	184 mg
	<hr/> 368 mg

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzter Anteil in %	
	für Tramadol	für Naproxen
30	72	55
120	91	88
240	101	100
300	102	102

#### Beispiel 7:

1,5 kg Tramadolhydrochlorid, 1,0 kg Diclofenac-Natrium, 1,0 kg Lactose Monohydrat, 0,75 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC) und 0,75 kg kolloidale mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC) wurden in einem Diosna (Typ P 25) 10 Minuten homogen gemischt und analog Beispiel 3 zu Pellets verarbeitet.

#### Zusammensetzung der Pellets

Tramadolhydrochlorid	75 mg
Diclofenac-Natrium	50 mg
Lactose Monohydrat	50 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101, FMC)	37,5 mg
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (Avicel RC 591, FMC)	37,5 mg
	<hr/> 250 mg

Anschließend wurden 5 kg der Pellets im Hüttlin Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 40°C mit 21Gew.-% Eudragit L-55, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets der nachfolgenden Zusammensetzung aus wäßriger Dispersion überzogen.

Filmüberzug für 5 kg Pellets:

Eudragit L30D-55 (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäureethylacrylat 1:1 Copolymer)	3500 g
Eudragit FS 30D (Röhm, 30% ige, wäßrige Dispersion von Polymethacrylsäuremethacrylatmethylemethacrylat Copolymer Triethylcitrat	350 g 210 g
Glycerinmonostearat (Cutina GMS, Henkel)	92,4 g
Wasser	3134,6 g

Anschließend wurden jeweils 322,5 mg Pellets, entsprechend einer Dosis von 75 mg Tramadolhydrochlorid und 50 mg Diclofenac-Natrium, zunächst mit 22,5 mg quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL, BASF) und dann mit 205,6 mg Cellactose (Meggler), 25 mg Tramadolhydrochlorid sowie 1,4 mg Magnesiumstearat gemischt und zu 7 x 14 mm Oblongtabletten mit Bruchkerbe und einem Gewicht von 577 mg verpreßt. Diese zerfallen in wäßrigem Medium wieder in die einzelnen Pellets.

Das Freisetzungsprofil war wie folgt:

Zeit in min	Freigesetzte Menge in mg pro Tablette	
	für Tramadol (Dosis 100 mg)	für Diclofenac (Dosis 50 mg)
30	25	0
120	25	0
240	65	22
360	77	31
420	81	35
600	91	42

Patentansprüche:

1. Zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, dadurch gekennzeichnet, daß deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml vorliegt.
2. Darreichungsformen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wasserlöslichkeit  $\leq 20$  mg/ml, vorzugsweise  $\leq 5$  mg/ml beträgt.
3. Darreichungsformen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung als wasserlösliches Salz, vorzugsweise als Tramadolhydrochlorid, eingesetzt wurde.
4. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der in situ gebildeten Verbindung die Tramadolkomponente mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz eines aciden, weiteren pharmazeutischen Wirkstoffes oder Hilfsstoffes umgesetzt wurde.
5. Darreichungsformen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Salz das Natriumsalz von Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Acetylsalicylsäure, der Salicylsäure, der Benzoesäure, oder des Saccharins, Cyclamats oder Acesulfams eingesetzt wurde.
6. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Tramadolkomponente im Überschuß vorliegt.

7. Darreichungsformen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol mit unterschiedlicher Freisetzungsgeschwindigkeit freigesetzt wird.
8. Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol und der active pharmazeutische Wirkstoff oder Hilfsstoff in äquimolaren Mengen als eine in situ gebildete Verbindung vorliegen.
9. Darreichungsformen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Tramadol und der active Wirkstoff oder Hilfsstoff mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.
10. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Tramadolhydrochlorid und Diclofenac-Natrium eingesetzt wurden.
11. Darreichungsformen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis von Tramadol zu Diclofenac 0,5:1 bis 4:1, vorzugsweise 1:1 bis 2:1 beträgt.
12. Darreichungsformen nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und Diclofenac zumindest teilweise mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.
13. Darreichungsformen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und Diclofenac äquimolar als eine in situ gebildete Verbindung vorliegen und jeweils mit derselben Geschwindigkeit freigesetzt werden.

14. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie multipartikulär, vorzugsweise als Granulate, Mikropartikel, Mikrotabletten oder Pellets, besonders bevorzugt als Pellets, gegebenenfalls in Kapseln abgefüllt formuliert vorliegen.
15. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Dragees, Tabletten, vorzugsweise schnell zerfallende Tabletten, besonders bevorzugt als aus Pellets verpreßte Tabletten, formuliert vorliegen.
16. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.
17. Darreichungsformen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 mit analgetischer Wirkung.
18. Verfahren zur Herstellung zumindest teilweise retardierter, oraler Darreichungsformen nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß Tramadol und ein acider pharmazeutischer Wirkstoff oder Hilfsstoff bzw. deren jeweiligen wasserlöslichen Salze und ggf. Hilfsstoffe gemischt, angefeuchtet und unter Energieeintrag formuliert werden.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung mit wässrigen Medien, vorzugsweise Wasser oder wässrigen Bindemittellösungen angefeuchtet wird.
20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Energieeintrag in Form von Druck und/oder Wärme erfolgt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. noch mehrmals granuliert und mindestens einmal extrudiert und ggf. endformuliert wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung nach dem Anfeuchten ggf. mehrfach extrudiert und/oder nach dem Trocknen und ggf. Abmischen mit weiteren Hilfsstoffen pelletisiert und ggf. zu Tabletten verpreßt wird.
23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets vor dem Verpressen mit wenigstens einem magensaftresistenten Überzug überzogen werden.
24. Verfahren nach einem oder mehreren Ansprüchen 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß als Tramadolsalz Tramadolhydrochlorid und als weiterer Wirkstoff Diclofenac-Natrium umgesetzt werden.

24.08.1999

#### Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft zumindest teilweise retardierte, orale, pharmazeutische Darreichungsformen, deren pharmazeutischer Wirkstoff Tramadol zumindest teilweise als eine in situ gebildete Verbindung mit einer Wasserlöslichkeit  $\leq 50$  mg/ml vorliegt sowie Verfahren zu deren Herstellung.